Münster 1935 No 28 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. W.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Über die Beeinflussung der Dehydrierungsvorgänge im Gewebe durch Harnstoff, Guanidin u. Kreatin

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. Westf.

Vorgelegt
von
Hans Bredenbrock, Zahnarzt
aus
Buer i. Westf.

*

Aus dem Pharmakologischen Institut der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. W.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Über die Beeinflussung der Dehydrierungsvorgänge im Gewebe durch Harnstoff, Guanidin u. Kreatin

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. Westf.

Vorgelegt

von

Hans Bredenbrock, Zahnarzt

aus

Buer i. Westf.

*

Buersche Druckerei G. m. b. H., Buer i. W.

Dekan: Prof. Dr. von Szily.

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil.
W. Haarmann.

Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. W.

Über die Beeinflussung der Dehydrierungsvorgänge im Gewebe durch Harnstoff, Guanidin und Kreatin

Die normale Funktion jedes Organes ist daran geknüpft, daß eine geordnete Reihenfolge von chemischen und physikalisch-chemischen Reaktionen einander folgen. Eine Störung dieser normalen Stoffwechselleistung muß zugleich sich an der Funktion auswirken. Es ist eine Arbeitshypothese, die dem Programm des hiesigen Instituts zugrunde liegt, daß jede pharmakologische Wirkung, d. h. die Beeinflussung der Funktion durch Gifte, letzten Endes eine Einwirkung auf den Stoffwechsel zur Grundlage haben muß. Die bisher zu diesem Zwecke angewandten Untersuchungsmethoden haben zunächst nur den Kohlenhydratstoffwechsel zum Gegenstand gehabt. Es handelt sich dabei in erster Linie um die von Haarmann ausgearbeitete Methode, zu deren Ergänzung die Messung des Sauerstoffverbrauchs in der Warburg'schen Anordnung und die Untersuchung der Dehydrierungsaktionen mit der Methylenblaumethode nach Thunberg durchgeführt wurde. Sowohl bei der Feststellung der normalen Stoffwechselvorgänge unter physiologischen Verhältnissen als auch bei der Untersuchung der Abänderungen durch körperfremde Gifte hatte sich gezeigt, daß selbst innerhalb der gleichen Tierart starke quantitative Verschiedenheiten in der Intensität der Stoffwechselvorgänge sich finden, und daß Gifteinwirkungen sich von Fall zu Fall nicht nur quantitativ sondern sogar z. T. in der Richtung unterscheiden. Es war eine wesentliche Grundfrage, den Ursachen dieser individuellen Verschiedenheiten nachzugehen. Da in unserer Versuchsanordnung in erster Linie der Kohlenhydratstoffwechsel behandelt wurde, so lag es am nächsten, die Ursachen in Verschiedenheiten der inneren Sekretion zu untersuchen. Wie die bereits vorliegenden Versuche zeigen, spielen Verschiedenheiten in der Tätigkeit bei der Schilddrüse eine sehr erhebliche Rolle; die Untersuchungen hierüber sowie über die Bedeutung anderer endokriner Drüsen ist noch nicht abgeschlossen.

Die Untersuchungen Haarmann's und Stratmann's haben aber noch ein anderes Ergebnis gehabt, welches die starke Abhängigkeit aller Fermentreaktionen von der chemischen Zusammensetzung des Gewebes bzw. der Flüssigkeiten erkennen läßt. Solche Einflüsse haben bekanntlich die Mischungsverhältnisse der Ionen im Blute. Es war aber von höchster Wichtigkeit, daß auch die verschiedenen Konzentrationen körpereigener Zwischenprodukte oder sogar nebeneinander gleichzeitig dem Gewebe angebotener Kohlenhydrate den Ablauf der fermentativen Umsetzung im höchsten Maße beeinflussen. Dies geht besonders hervor bei der Verfolgung der Abbauvorgänge bestimmter Kohlenhydrate bei Gegenwart ansteigender Glukosekonzentrationen. Aus diesen Be-

funden ergibt sich, was bisher nicht bekannt war, daß die Höhe des Blutzuckergehaltes den Ablauf des Gewebsstoffwechsels weitgehend verändert. Von Haarmann und Stratmann wurde ferner die Beziehung zwischen Kohlenhydratabbau und Anhäufung von den sog. Ketonkörpern, wie sie beim diabetischen Koma und im Hunger im Organismus auftreten, untersucht. Schließlich ist in letzter Zeit auch die Einwirkung der verschiedenen Gallensäuren auf den Gewebsstoffwechsel bearbeitet worden.

Die vorliegende Arbeit soll einen weiteren Beitrag zu der Frage liefern, in wieweit die verschiedenen Konzentrationen körpereigener Substanzen den Ablauf der fermentativen Stoffwechselvorgänge beeinflussen. Es handelt sich dabei zunächst nur um die Untersuchung der Dehydrierungsaktionen; ein abschließendes Urteil ist erst dann möglich, wenn auch die anderen Untersuchungsmethoden für diese Fragestellung herangezogen worden sind.

Es handelt sich dabei um die Einwirkung von Harnstoff und Harnstoffabkömmlingen. Untersucht wurde der Harnstoff selbst, ferner das Guanidin gleich Imidoharnstoff und das Kreatin gleich Methylguanidinoessigsäure. Erhöhte Harnstoffkonzentrationen finden sich im Organismus bei Niereninsuffizienz. Wieweit sie den Stoffwechsel beeinflussen können, ist nicht bekannt. Das Guanidin ist ein Krampfgift. Die Erscheinungen der Tetanie sind von manchen Autoren mit seiner Anreicherung im Körper in Zusammenhang gebracht worden. Als seine Quelle wird der Muskelstoffwechsel angesehen. Daß die Guanidinabkömmlinge den Kohlenhydratstoffwechsel weitgehend beeinflussen, ergibt sich aus der Verwendung eines Guanidinpräparates, des Synthalins, in der Behandlung der Zuckerkrankheit. Die experimentellen Erfahrungen lehren aber, daß je nach der Dosierung sowohl Blutzuckersteigerung als auch -senkung durch Guanidin bewirkt werden. Untersuchungen über die Beeinflussung des Stoffwechsels überlebender Gewebe liegen noch nicht vor. Das Kreatin entstammt gleichfalls dem Muskelstoffwechsel und sein Vorkommen ist von vielen Seiten mit der Muskelfunktion in Zusammenhang gebracht worden. Es ist als Phosphorsäureester, bei dessen Spaltung erhebliche Energiemengen frei werden, die Energiequelle für die Muskelarbeit. Normaler Weise wird die als Phosphagen bezeichnete Kreatinphosphorsäure bei der Erholung des Muskels wieder resynthetisiert. Diese Resynthese verläuft aber nur bei Gegenwart von Glygogen. C. Brentano [1]) hat nachgewiesen, daß Glykogenverarmung des Muskels zur Kreatinvermehrung im Muskel führt. Ferner bestehen Beziehungen zwischen Kreatinvermehrung und der sog. tonischen Muskeltätigkeit. Aus den Arbeiten von Schönfelder [2]) und Mündelein [3]) geht hervor, daß solche tonischen Phänomene mit von der Norm abweichenden Verhältnissen des Kohlenhydratstoffwechsels verknüpft sind. Jedenfalls bestehen zwischen Kreatinstoffwechsel und Kohlenhydratstoffwechsel Beziehungen. Auch die Wirkung des Kreatins auf den Gewebsstoff-

1) Brentano: Arch. exp. Path. und Pharm.: 155, 21, 1930; 163, 156, 1931
2) Schönfelder: Inauguraldissertation 1930 Münster.
3) Mündelein: Biochem. Z. 256, 376, 1932.

wechsel ist noch nicht untersucht. Der Gang der vorliegenden Untersuchungen erfolgte in der im hiesigen Institut üblichen Anordnung.

Versuchsserie I-VIII

Die Versuchsreihe I enthält die Beeinflussung der Methylenblauentfärbung im frischen Muskel ohne Zusatz (Tabelle I). In Versuchsreihe II ist durch Zusatz von Natriumlaktat der Abbau der Milchsäure der Untersuchung zugänglich gemacht (Tabelle II). Die dritte Reihe umfaßt die Versuche mit Glykogenzusatz. In Tabelle IV und V werden die beiden Abbauwege der Glukose untersucht. In Tabelle IV am Herzmuskel, der den Zuckerabbau über intermediär entstehende Phosphorsäureester leitet und in Tabelle V an Hirngewebe, bei dem die Glukose ohne Phosphorsäureesterbildung in anderer Weise abgebaut wird. Die letzten drei Versuchsreihen sind an ausgewaschener Muskulatur vorgenommen, an der also die im Gewebe enthaltenen Nährstoffe ausgewaschen sind, und die dehydrierenden Fermente nur noch für den Abbau von zugesetzter Bernsteinsäure, Hexosediphosphorsäure und Glyzerinphosphorsäure enthalten sind. Die Ergebnisse sind für den Harnstoff völlig klar. Auch in den höchsten Konzentrationen ist der Ablauf aller untersuchten Dehydrierungsreaktionen völlig ungestört. Anders verhalten sich die beiden untersuchten Harnstoffabkömmlinge. Beim Kreatin ergibt sich eine nach dem oben Gesagten wichtige Beziehung zum Glykogenabbau. Während alle anderen Dehydrierungsreaktionen durch Kreatin ebenso wie der Harnstoff unbeeinflußt bleiben, ist beim Glykogenabbau eine sehr erhebliche Hemmung festzustellen. Da die nach der hydrolytischen Spaltung aus dem Glykogen entstehenden Zwischenprodukte völlig ungestört dehydriert werden, so muß also das Kreatin die hydrolytische Spaltung des Glykogens hemmen, die erst die Bildung dehydrierbarer Abbauvorgänge ermöglicht, da ja das Glykogen als ganzes kein Wasserstoffdonator ist. Die wesentlichsten Veränderungen finden sich jedoch beim Guanidin: entsprechend seiner den anderen untersuchten Stoffen wesentlich überlegenen Giftigkeit ist es auch auf die fermentativen Vorgänge stark wirksam. Die Wirkung auf die Dehydrierungsreaktionen fehlt bei den stärksten Verdünnungen. Bei allen untersuchten Dehydrierungsreaktionen findet sich aber mit steigender Konzentration eine Beschleunigung der Methylenblauentfärbung, die z. T. sehr hohe Grade erreicht. Bei der Mehrzahl der Versuchsreihen beginnt diese Beschleunigung schon bei der Verdünnung 1:64 000 bis 1:32 000 und nimmt mit steigender Konzentration zu.

Die vorliegenden Versuche bedürfen noch der Ergänzung durch Messung des Sauerstoffverbrauchs und des anaeroben Kohlenhydratstoffwechsels. Schon jetzt läßt sich aber voraussagen, daß bei Kreatin voraussichtlich der Glykogenabbau mit steigender Konzentration zunehmend gestört sein wird. Die stark beschleunigende Wirkung des Guanidins auf die Dehydrierungsvorgänge erlaubt zwar noch kein endgültiges Urteil, spricht aber für eine Beschleunigung des Kohlenhydratabbaues.

Tabelle I (ohne Zusatz) Muskel

Konzentrationen	Guanidin			Kreatin				Harnstoff	
Muskel	Entfärbungszeit in Minuten								
Kontrollversuch	30	29	26	18	20	26	17	45	18
1 : 128 000	29	29	26	19	19	26	17	45	19
1 : 64 000	29	29	26	20	20	26	17	45	18
1 : 32 000	28	29	26	21	19	26	16	45	19
1 : 16 000	28	28	26	21	19	26	17	45	19
1 : 8 000	30	29	25	21	20	26	17	46	18
1 : 4 000	29	28	26	20	19	26	17	45	18
1 : 2 000	28	28	26	23	19	27	17	47	19
1 : 1 000	22	21	22	21	18	26	17	45	18
1 : 500	17	17	16	—	18	26	17	46	18
Versuchstier	Frosch	Kaninchen		Kaninchen				Frosch	

Tabelle II (Laktat) Muskel

Konzentrationen	Guanidin					Kreatin			Harnstoff		
Muskel	Entfärbungszeit in Minuten										
Kontrollversuch	52	63	20	25	16	26	25	18	34	39	37
1 : 128 000	53	64	20	25	16	25	25	20	34	39	38
1 : 64 000	52	64	21	24	16	26	25	20	—	38	38
1 : 32 000	52	63	20	24	15	26	25	20	38	38	38
1 : 16 000	53	—	21	25	16	28	26	20	38	39	38
1 : 8 000	53	64	19	24	16	—	25	21	38	38	38
1 : 4 000	53	62	10	25	16	28	26	21	38	39	39
1 : 2 000	51	46	20	24	16	28	25	21	38	—	38
1 : 1 000	45	46	18	22	16	28	25	21	37	39	38
1 : 500	45	39	18	22	16	28	25	21	37	39	38
Versuchstier	Frosch					Frosch		Kaninchen	Frosch		

Tabelle III (Glykogen) Muskel

Konzentrationen	Guanidin				Kreatin			Harnstoff			
Muskel	Entfärbungszeit in Minuten										
Kontrollversuch	33	70	58	30	24	35	18	26	65	31	39
1 : 128 000	33	71	58	31	27	35	18	26	65	31	40
1 : 64 000	32	71	59	31	17	35	18	27	64	32	39
1 : 32 000	32	60	59	29	33	35	18	27	65	32	40
1 : 16 000	32	60	58	—	33	35	18	27	64	33	39
1 : 8 000	33	61	58	28	33	35	18	27	65	34	39
1 : 4 000	34	46	57	30	34	47	18	29	64	34	40
1 : 2 000	25	—	39	29	34	47	18	29	64	34	39
1 : 1 000	23	35	37	27	41	47	20	37	65	34	39
1 : 500	15	43	35	24	42	50	33	34	66	34	39
Versuchstier	Kaninchen		Frosch		Frosch			Frosch			

Tabelle IV (Glukose) Herz

Konzentrationen	Guanidin		Kreatin		Harnstoff	
Herz	Entfärbungszeit in Minuten					
Kontrollversuch	55	25	28	26	22	45
1 : 128 000	54	25	28	26	22	46
1 : 64 000	55	25	27	26	22	45
1 : 32 000	55	23	28	25	22	46
1 : 16 000	50	22	27	26	22	46
1 : 8 000	50	22	27	26	22	45
1 : 4 000	50	22	28	26	25	45
1 : 2 000	50	17	28	26	25	45
1 : 1 000	43	16	27	26	—	45
1 : 500	37	14	28	26	25	46
Versuchstier	Hund	Rind	Hund		Rind	Hund

Tabelle V (Glukose) Hirn

Konzentrationen	Guanidin			Kreatin			Harnstoff	
Hirn	Entfärbungszeiten in Minuten							
Kontrollversuch	25	27	19	30	18	26	23	21
1 : 128 000	23	26	20	30	18	25	24	21
1 : 64 000	20	27	19	30	19	25	23	22
1 : 32 000	20	27	19	30	18	25	23	21
1 : 16 000	21	26	20	30	18	26	23	21
1 : 8 000	20	26	19	31	18	26	23	21
1 : 4 000	21	25	17	31	19	25	23	21
1 : 2 000	16	24	16	—	18	26	23	21
1 : 1 000	15	20	15	31	18	26	23	21
1 : 500	16	20	15	31	18	26	23	21
Versuchstier	Kaninchen		Rind	Rind			Rind	

Tabelle VI (Bernsteinsäure) Muskel

Konzentrationen	Guanidin			Kreatin		Harnstoff	
Muskel	Entfärbungszeiten in Minuten						
Kontrollversuch	57	18	20	26	26	41	42
1 : 128 000	58	18	20	26	26	41	42
1 : 64 000	58	17	20	26	26	41	43
1 : 32 000	48	17	20	26	26	41	42
1 : 16 000	47	17	20	26	26	—	42
1 : 8 000	47	17	20	25	27	41	44
1 : 4 000	—	17	19	26	26	41	42
1 : 2 000	38	16	18	26	27	42	43
1 : 1 000	30	16	18	25	27	42	42
1 : 500	30	16	16	26	27	42	42
Versuchstier	Kaninchen	Hund		Hund		Kaninchen	

Tabelle VII (Hexosediphosphorsäure) Muskel

Konzentrationen	Guanidin		Kreatin			Harnstoff		
Muskel	Entfärbungszeit in Minuten							
Kontrollversuch	45	34	62	26	17	20	13	14
1 : 128 000	46	34	62	26	17	21	14	13
1 : 64 000	45	35	62	26	17	21	13	13
1 : 32 000	45	34	62	26	17	20	13	13
1 : 16 000	—	35	60	27	17	20	14	14
1 : 8 000	46	34	61	27	18	20	14	14
1 : 4 000	46	19	62	26	17	21	14	13
1 : 2 000	19	19	63	26	17	21	13	14
1 : 1 000	12	19	—	26	17	20	15	13
1 : 500	12	18	63	—	17	21	15	14
Versuchstier	Hund		Hund	Kaninchen		Kaninchen		

Tabelle VIII (Glyzerinphosphorsäure) Muskel

Konzentrationen	Guanidin			Kreatin			Harnstoff		
Muskel	Entfärbungszeit in Minuten								
Kontrollversuch	36	40	22	16	40	52	17	18	22
1 : 128 000	35	41	22	16	40	—	16	18	22
1 : 64 000	35	40	22	17	40	50	17	18	22
1 : 32 000	35	41	22	17	40	52	17	18	21
1 : 16 000	35	40	23	16	43	50	16	18	22
1 : 8 000	35	40	22	15	43	50	17	19	21
1 : 4 000	36	40	23	16	41	50	17	18	22
1 : 2 000	34	40	30	10	42	51	19	18	21
1 : 1 000	27	36	19	16	42	50	17	18	21
1 : 500	25	28	15	16	43	51	19	18	21
Versuchstier	Hund		Kaninchen	Hund		Kaninchen			

Zusammenfassung

Es wurde der Einfluß von einigen körpereigenen Stoffen, von Harnstoff, Guanidin und Kreatin auf die Dehydrierungsvorgänge im Körper untersucht. Harnstoff läßt sie unbeeinflußt, Guanidin beschleunigt sie in stärkeren Konzentrationen ganz erheblich, Kreatin wiederum ist gleichfalls wirkungslos. Eine Ausnahme macht lediglich der Glykogenabbau, der durch ansteigende Konzentrationen gehemmt wird.

Lebenslauf

Am 11. Mai 1910 wurde ich in Buer i. W. geboren. Dort trat ich nach vierjährigem Besuch der Volksschule Ostern 1920 in die Sexta des Hindenburg-Gymnasiums ein, an dem ich im Februar 1929 das Reifezeugnis erhielt. An der Universität in Münster studierte ich Zahnmedizin, bestand nach dem dritten Semester mein Physikum und erhielt im Dezember 1932 meine Approbation als Zahnarzt.